

• 综述 •

2 型糖尿病动物模型的研究进展

赵保胜¹, 董淑云², 霍海如¹, 姜廷良¹

(1 中国中医研究院中药研究所 唐氏研究中心, 北京 100700; 2 河北以岭医院, 河北 石家庄 053400)

摘要:目的: 综述近年来 2 型糖尿病动物模型的几种建立方法。方法: 主要对 2 型糖尿病动物模型建立的方法与技术进行综述和评价。结果: 2 型糖尿病动物模型主要可分为自发性 2 型糖尿病动物模型、实验性 2 型糖尿病动物模型、基因敲除复制 2 型糖尿病模型和胰岛素抵抗的细胞模型等四种。结论: 上述四种动物模型的建立方法各有优缺点, 实验性 2 型糖尿病动物模型价格低廉, 可操作性强, 并且在一定程度上符合人类糖尿病形成的病理过程, 成为目前研究 2 型糖尿病的最主要动物模型。

关键词: 2 型糖尿病; 动物模型; 建立方法

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2005)05-0062-05

Advances in the Animal Models for Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus

ZHAO Bao-sheng¹, DONG Shu-yun², HUO Hai-ru¹, JIANG Ting-liang¹

(1 Tang Center for Herbal Medicine Research, Institute of Chinese Materia Medica,

China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2 Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 053400, China)

Abstract: Objective: To introduce some establishing methods to Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) animal model. Methods: The established methods and techniques for the NIDDM animal model are summarized. Results: The NIDDM animal model's establishing methods can mainly be divided into four aspects: spontaneous NIDDM model, experimental NIDDM model, gene knock-out NIDDM model and anti-insulin cell model for NIDDM. Conclusion: There are advantages and disadvantages in the four aspects to establish the NIDDM animal model. The experimental NIDDM model becomes the most important and commonly used animal model to research NIDDM due to the low-cost, better maneuverability and the similar pathological process with that of human being.

Key words: Non-insulin-dependent diabetes mellitus; Animal model; Establishing methods

2 型糖尿病是糖尿病的一种, 又称非胰岛素依赖型糖尿病 (Non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM), 是因胰岛素分泌相对不足或靶细胞对胰岛素敏感性降低, 引起糖、蛋白质、脂肪和继发的水、电解质代谢紊乱, 以高血糖为主要标志的内分泌-代谢性疾病。临床主要表现为“三多一少”, “三多”指多尿、多饮、多食, “一少”指身体消瘦, 兼有疲乏、烦渴等症状。

随着人们生活水平的提高和社会人口老龄化, 糖尿病的发病率急剧上升, 其中绝大多数为 NIDDM。因此, 预防 NIDDM 及延缓并发症的发生是本世纪预防医学工作的重要课题, 而高血糖动物模型是否能在一定程度上代表临床 NIDDM 的病理特征, 则是进

行该动物实验的关键。本文主要简述了 NIDDM 动物模型制备方法及其研究现状。

1 自发性 2 型糖尿病动物模型

实验动物未经任何有意识的人工处理, 在自然状态下发生以高血糖、胰岛素抵抗为主要特征的糖尿病称为自发性 2 型糖尿病。

目前用于研究 NIDDM 的自发性动物模型有 NSY 小鼠 (Nagoya Shibata Yasuda)、KKA^y 小鼠^[1]、肥胖 Zucker 大鼠 (obese Zucker rat)、黑线仓鼠 (Cricetus barabensis)、GK 大鼠 (Goto-Kakisaki Wistar rat)、嗜沙肥鼠 (Psammomys Obesus, PO)^[2] 和 OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) 大鼠^[3]。

NSY 小鼠是从 Jcl-ICR 小鼠远交系根据葡萄糖耐量异常而选择繁殖产生的, 不发生严重的肥胖, 也没有极高水平的高胰岛素血症, 是研究 NIDDM 遗传倾向和发病机制的良好模型。肥胖 Zucker 大鼠表

现为高血糖、高胰岛素血症、高血脂和中度高血压,在生化代谢、组织形态改变和产生心血管并发症的血液指标与人类糖尿病具有极强的相似性,引起了药物学研究的重视。OLETF 大鼠是自发性 2 型糖尿病大鼠,通过对 Long-Evans 大鼠进行杂交,筛选超重者并近交而成。其胆囊收缩素(CCK)-A 受体 mRNA 的表达完全缺失,携带的 ODB1 和 ODB2 基因与糖尿病的发病有关。多食、少动、肥胖和出现糖尿病的临床表现为主要特征。早期以胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱为主,以后逐渐出现胰腺功能减退,晚期合并糖尿病肾脏病变,与人类 2 型糖尿病极为相似。

自发性 2 型糖尿病动物因其来源相对较少,饲养、繁殖条件要求高,动物昂贵等缺点,限制了其在科学研究中的应用和普及。目前多应用实验性 2 型糖尿病动物模型来进行糖尿病防治的研究。

2 实验性 2 型糖尿病动物模型

用各种物理或化学方法损伤胰脏或胰岛 β 细胞导致胰岛素缺乏,或用各种拮抗剂对抗胰岛素的作用,均可引起实验性糖尿病或实验性高血糖。如外科手术性、免疫性、病毒性、激素性和化学药物性糖尿病等,是应用于药理学研究的经典方法。由于药物诱导的糖尿病模型具有发病率高、造模时间短、发病时间整齐和病情严重程度较统一等特点,近年来已成功诱导出类似人类 NIDDM 的动物模型,提高了研究结果的实用价值。

2.1 特殊膳食诱导(special diet induced diabetes)

鲁瑾^[4]等采用占摄入热卡 61% 的高脂饮食(主要是饱和脂肪酸的动物脂肪,其中蛋白质占 19%,碳水化合物占 20%,脂肪占 61%),饲养动物 7 周后,大鼠出现了高胰岛素血症,并且葡萄糖-胰岛素耐量实验显示产生明显的胰岛素抵抗,是一个可靠的由高脂饮食造成的胰岛素抵抗模型。葛学美^[5]等用脂肪占总热能的 45.5% 的高脂饮食成功地诱发了 C57BL/6J 小鼠产生 NIDDM,并可使小鼠血清胰岛素水平不断提高,血糖升高,小鼠体重超常,伴血脂明显差异。姚峰^[6]等人为小型猪饲以高脂高糖饲料(10% 猪油 37% 蔗糖、混合 53% 基础饲料),连续喂养 6 个月后发现小型猪的血清胰岛素水平开始有所升高,然后血清胰岛素水平明显下降,提示小型猪的胰腺 β 细胞受到损伤。胰腺组织结构观察发现在实验的第 6 个月时,胰岛萎缩,胰岛及胰岛内细胞数量减少,在胰岛周围有少量淋巴细胞浸润,透射电镜下亦观察到胰岛细胞肿胀,部分结构溶解,细胞呈空泡

化,局部结构模糊。

上述实验揭示高脂膳食可诱发 NIDDM,为深入研究 NIDDM 的发病机制,阐明营养因素与糖尿病的关系提供了重要线索及实验依据,也为广泛开展 NIDDM 的实验研究提供了良好的动物模型。该模型与人类发病情况较接近,其不足是实验成本较高,造模时间长,一般需要喂养成年小鼠 4~5 个月。

2.2 链脲菌素(streptozocin, STZ) STZ 对一定种属胰岛 β 细胞有选择性破坏作用,进而使动物产生糖尿病。因其对组织毒性小,动物存活率高,成为目前国内使用较多的制备糖尿病动物模型的方法之一。有研究表明,给小鼠腹腔注射 STZ 65mg/kg 体重,可致空腹血糖明显上升,不同剂量和不同时期给予 STZ 可造成不同严重程度的 NIDDM;用 STZ 处理的新生大鼠在成年后将呈现典型的 NIDDM 表现^[7]。亦有用多次小剂量 STZ 腹腔注射造成 NIDDM 模型^[8]的报道,多次小剂量腹腔注射 STZ 制得的模型与 T 淋巴细胞介导的 β 细胞不断破坏有关。乔凤霞^[8]等给地鼠多次腹腔注射 STZ(40mg/kg 体重),结果动物中大部分血糖、血清甘油三酯和胆固醇均升高。该动物模型能良好地反映各类降血糖药物和调节血脂药物的作用,可作为研究糖尿病兼脂质代谢异常的动物模型,对评价药物的降血糖作用和调节血脂作用有积极的意义。

王志刚^[9]等将大鼠禁食 16~18h 后尾静脉注射 STZ(25mg/kg),两周后,做葡萄糖耐量实验,发现动物已经出现糖耐量异常,表明 2 型糖尿病模型成功。

腹腔或静脉注射 STZ 复制 NIDDM 的方法操作简单,但所需时间比较长,目前多数将特殊膳食与注射 STZ 两者结合起来,以缩短模型出现时间,提高模型成功率。

2.3 STZ/四氧嘧啶加膳食诱导的模型(STZ and diet induced diabetes) NIDDM 的基本病变是胰岛素分泌相对减少和胰岛素抵抗。给予实验动物少量 STZ,破坏一部分胰岛 β 细胞功能,同时饲以高脂肪饲料造成外周组织对胰岛素不敏感,两者结合可诱导出接近人类 NIDDM 的动物模型。此模型缩短了造模时间,而且病理生理改变符合人类 NIDDM。

高萃^[10]等用 STZ 结合喂养高热量饲料的方法建立了实验性 NIDDM 大鼠模型,本模型具有超重、糖耐量减退、血清胰岛素水平升高及胰岛素受体结合力降低的特点,类似 NIDDM 的临床特征。赵晓华^[11]等用 1% STZ(25mg/kg 体重)给大鼠注射,2~3

周后进行糖耐量实验,糖耐量曲线下面积(AUC)大于对照组 $\bar{x} + 2SD$ 者加喂高能饲料(总热能 20J/g,其中蛋白质占 14%,脂肪占 25%,碳水化合物占 51%),8~10 周后大鼠出现明显的 NIDDM 症状。蔡文就^[12]等采用给大鼠腹腔注射中剂量 STZ(30mg/kg),加以肥甘饮食(总热能为 6.491J/g,其中蛋白质占 23%,碳水化合物占 53%,脂肪占 5%)喂养 10 周的方法模拟 NIDDM,实验结果表明,该模型大鼠不仅有多饮、多食、多尿、超重、高血糖、高血脂的特点,而且还有高胰岛素血症和胰岛素抵抗的特征。郭啸华^[13]等先给大鼠喂饲一个月的高糖高脂饲料(10.0%猪油,20.0%蔗糖,2.5%胆固醇,1.0%胆酸盐,66.5%常规饲料),诱导出胰岛素抵抗,然后腹腔注射低剂量(25mg/kg)STZ 打击胰腺功能,导致胰腺代偿性分泌胰岛素的功能障碍,最后诱发高血糖症,通过对其胰岛素敏感性检测和肾脏病理学观察,表明其与 NIDDM 表现相符。

孙桂菊^[14]等用高能量饲料(标准饲料中添加 10%的猪油和 10%植物油),喂养大鼠 4 周后,腹腔注射 30mg/kg STZ 并继续给予高能量饲料 4 周,测定大鼠空腹血糖,计算胰岛素敏感指数及葡萄糖耐量实验曲线下面积,表明动物对胰岛素敏感性降低,葡萄糖耐量实验曲线下面积升高,表现出明显的 NIDDM 模型特征。

艾敬等^[15]用自制的脂肪乳(猪油 20g,甲基硫氧嘧啶 1g,胆固醇 5g,谷氨酸钠 1g,蔗糖 5g,果糖 5g,吐温₈₀ 20mL 丙二醇 30mL;加水定容至 100mL,配成脂肪乳)给 Wistar 大鼠灌胃,辅以腹腔注射四氧嘧啶,造模 10d 成功制备了 Wistar 大鼠 NIDDM 的动物模型^[17]。

白秀平等用糖尿病组为高脂高糖饲料(5%蛋白质,60%碳水化合物,32%脂肪,总热量为 44.3J/g)喂养 4 周,形成胰岛素抵抗(胰岛素抵抗以胰岛素敏感指数显著小于正常对照组为标准^[16]),然后腹腔注射小剂量链脲佐菌素 30mg/kg,成功复制了 NIDDM 模型^[17]。

杨架林^[18,19]等用高脂饮食(平均热量 21.3J/g,其中碳水化合物 40%,蛋白质 13%,脂肪 40%,其它 7%)喂养 2 个月后,一次性尾静脉注射 STZ 15mg/kg,并继续高脂喂养。注射 STZ 后 2d 和 2 月,分别测空腹血糖及胰岛素,并进行葡萄糖-胰岛素耐量实验估计胰岛素敏感性(K 值),K 值降低提示胰岛素敏感性下降^[20,21],结果表明本方法可做为复制 2 型糖尿

病模型的实验方法。

高脂饮食和注射 STZ 处理后的大鼠,在饲养一定的时间后,会出现糖尿病肾病的表现,这一现象与人类糖尿病肾病的发病机理相似。如李华^[22]等报道通过上述方法建立 NIDDM 模型后,继续饲养 6.12 周,大鼠出现不同程度的肾脏损害,陈玲^[23]等亦有类似报道。刘芝宽^[24]等则报道在 NIDDM 模型后 20 周大鼠出现肾脏损害的病理表现。大鼠在切除一侧肾脏的基础上,可在相对较短的时间内形成糖尿病肾病模型。如宋恩峰^[25]等先对大鼠行右肾切除术 1 周后,予高糖高脂饮食(常规饲料加 20%蔗糖,10%猪油,2.5%胆固醇),4 周后大鼠腹腔注射 STZ30mg/kg,1 周后大鼠尾静脉采血测空腹血糖及血胰岛素含量,已经出现明显的糖尿病肾病特征。

目前,大多数学者认为这类模型相对较为可靠、稳定,造模成本比遗传性动物模型低廉,可作为广泛研究 NIDDM 制作的新方法,适用于胰岛素抵抗干预措施(如胰岛素增敏剂的筛选、运动对胰岛素抵抗的影响等)的研究。

2.4 自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR) SHR 是 Okamoto 和 Aoki 用高血压大鼠交配生产出的高血压大鼠再进行选择性近亲繁殖而获得。近年来的研究证明,NIDDM 和高血压的早期病理生理基础都是胰岛素抵抗,人类这两种疾病通常是共同发生的,建立糖尿病和高血压共存的动物模型更接近人类发病的模式。SHR 新生鼠给予 STZ 处理,到成年时,可形成 NIDDM 合并原发性高血压模型(STZ-SHR)。该模型已得到普遍的认可和应用,在糖尿病机制研究和药物疗效评价中发挥重要作用。SHR 大鼠与生俱来的胰岛素抵抗现象使该品种动物成为研究胰岛素抵抗的首选模型。

3 基因敲除复制 2 型糖尿病模型

NIDDM 病人及其一级亲属存在着明显的胰岛素抵抗,胰岛素信号转导缺陷是产生胰岛素抵抗的重要机制。随着分子生物学、基因技术的发展及其在科学领域中的应用,利用基因敲除技术复制 NIDDM 动物模型已有了突破性进展。目前有单基因敲除和多基因敲除两种方法。

3.1 单基因敲除小鼠模型 研究表明,胰岛素受体(IR)基因缺失杂合子(IR^{+/-})新生小鼠代谢正常,但哺乳不久即出现代谢异常,生长迟缓,脂肪细胞脂肪含量明显减少,血浆甘油三酯、游离脂肪酸(FFAs)升高,最后发生糖尿病酮症酸中毒,于生后 1 周内死

亡^[26]。另有研究表明,葡萄糖转运子-4($Glut-4^{+/-}$)的一个等位基因敲除可导致严重的外周胰岛素抵抗,出现与 NIDDM 病人相似的糖尿病性心肌病和脂肪肝。 $Glut-4^{+/-}$ 小鼠已经成为研究非肥胖性 NIDDM 发病的良好动物模型^[27]。

3.2 多基因敲除小鼠模型 NIDDM 的外周胰岛素抵抗和 β 细胞胰岛素分泌障碍可遗传给子代,也可能因环境因素和高血糖而加重。这些因素以复杂的方式相互作用,导致长期的高血糖。

胰岛素受体底物-1($IRS-1$) 是 IR 和胰岛素样生长因子 1($IGF-1$) 受体酪氨酸激酶的重要底物。利用基因敲除产生的 $IRS-1^{+/-}$ 小鼠出现生长迟缓和外周胰岛素抵抗,伴有高甘油三酯血症和高血压的 X 综合征特征,但由于其 β 细胞增生,胰岛素代偿性分泌增加,空腹血糖仍可保持正常;而 β 细胞特异性葡萄糖激酶杂合子 $GK^{+/-}$ 小鼠由于胰岛素分泌减少,出现轻度糖耐量异常。 $IRS-1^{+/-}$ 和 $GK^{+/-}$ 这两种小鼠杂交产生的双敲除模型显示胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能障碍,进而发展为糖尿病,表明胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷两因素在 NIDDM 的发病中可能起着协同作用^[28]。

4 胰岛素抵抗的细胞模型^[29]

肝脏和外周组织(脂肪、肌肉)是产生胰岛素抵抗的主要部位,细胞水平的胰岛素抵抗表现为细胞表面的胰岛素受体数目减少和/或受体后缺陷,一定浓度的胰岛素不能使细胞达到相应的代谢水平,只有提高胰岛素浓度才能达到预期代谢水平。国内外已建立来源于肝脏、脂肪和骨骼肌的胰岛素抵抗细胞株,可用于体外筛选药物和营养物质,并研究其分子机制,大大提高了治疗 NIDDM 药物的研发速度。

5 结语

复制 NIDDM 动物模型的方法多种多样,即有自发的遗传性,也有人为因素造成的、实验性的,更有在细胞和基因水平探讨和建立 NIDDM 模型的方法和技术。但是,对 NIDDM 的认识不能停留在单因素造模基础上,而应多因素、中西医结合方法造模。运用中医辨证与辨病相结合的特点,在使用化学药物 STZ 损伤胰腺细胞的基础上,再辅以高脂饮食,这样有可能降低了 STZ 毒性,提高实验动物的存活率,同时又可探讨高脂饮食与糖尿病的关系。这种造模方法费用相对低廉,可操作性较强,克服了单一使用化学药物造模的局限性,又符合 2 型糖尿病血糖升高、糖耐量降低,而血中胰岛素水平正常甚至升高等临

床特点,是复制 NIDDM 模型的常用方法。NIDDM 动物模型的建立,将为阐明 NIDDM 的发病机理,探讨其治疗方法提供科学的物质基础。

参考文献:

- [1] 陈丽萌,李学旺,黄利伟,等. 2 型糖尿病小鼠(KKA^y)动物模型的鉴定和早期肾脏病理改变[J]. 中国医学科学院学报. 2002, 24(1): 71-75.
- [2] Miyake Y, Yamamoto K, Tsujihara N, Osawa T. Protective effects of lemon bioflavonoids on oxidative stress in diabetic rats[J]. Lipids. 1998, 33: 689-695.
- [3] Kawano K, Hirashima T, Mori S, et al. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain[J]. Diabetologia, 1992, 41: 1422-1428.
- [4] 鲁瑾,邹大进,张家庆. 高脂饮食诱发大鼠胰岛素抵抗后肿瘤坏死因子- α 的改变[J]. 中国糖尿病杂志, 1999, 7(5): 284~ 286.
- [5] 葛学美,郭俊生,赵法极,等. 高脂诱发 2 型糖尿病模型建立及谷氨酸胺的保护作用研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2000, 18(1): 21-23.
- [6] 姚峰,王宗保,谭翔文,等. 贵州小型猪 2 型糖尿病动物模型的建立[J]. 南华大学学报医学版, 2004, 32, (3): 294.
- [7] 孙子林,葛祖恺. 糖尿病动物模型及其进展[J]. 中国糖尿病杂志, 1997, 7(4): 227-229.
- [8] 乔凤霞,申竹芳,叶菲,等. 链脲佐菌素糖尿病金黄地鼠模型建立的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(4): 215-218.
- [9] 王志刚,岳辉. 丹参对实验性 2 型糖尿病大鼠肾损害的保护作用[J]. 牡丹江医学院学报. 2005, 26(1): 20-21.
- [10] 高莘,贾汝汉,王学玉. 厄贝沙坦对 2 型糖尿病大鼠肾组织中核因子-kB 的调节[J]. 中华肾脏病杂志, 2002, 18(5): 364.
- [11] 赵晓华,宋征,李兴,等. 胰岛素抵抗性非胰岛素依赖性糖尿病大鼠模型研制[J]. 中华预防医学杂志, 1999, 33(5): 330.
- [12] 蔡文就,熊曼琪,朱章志,等. 实验性 IDDM 大鼠模型及其胰岛素抵抗的初步研究[J]. 广州中医药大学学报, 1997, 14(2): 87-91.
- [13] 郭啸华,刘志红,李恒,等. 高糖高脂饮食诱导的 2 型糖尿病大鼠模型及其肾病特点[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(5): 290-294.
- [14] 孙桂菊,王少康,张小强,等. II 型糖尿病大鼠模型的建立及糖尿病并发症相关指标测定[J]. 上海实验动物科学, 2003, 23(2): 79~ 82.

- [15] 艾静,王宁,杜杰,等. Wistar 大鼠 2 型糖尿病动物模型的建立[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(11): 1309-1312.
- [16] 李光伟,潘效仁, Stephen lillioja, et al. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. 中华内科杂志, 1993, 32(10): 656-660.
- [17] 白秀平,赵宝珍,李兴,等. 2 型糖尿病大鼠肾脏病变中血小板 CD62P 的变化及意义[J]. 中国微循环, 2004, 8(3): 157-159.
- [18] 杨架林,李果,张芳林,等. cDNA RDA 在类似普通 2 型糖尿病大鼠肾脏组织基因差异表达筛查中的应用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2003, 19(5): 667 ~ 671.
- [19] 杨架林,李果,刘优萍,等. 长期高脂饮食加小剂量链脲佐霉素建立人类普通 2 型糖尿病大鼠模型的研究[J]. 中国实验动物学报, 2003, 11(3): 138-141.
- [20] Latipaa PM, Peuhkurinen KJ, Hiltunen JK, Hassinen IE. Regulation of pyruvate dehydrogenase during infusion of fatty acids of varying chain lengths in the perfused rat heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 1985, 17: 1161-1171.
- [21] Wieland O, Siess E, Schulze-Wethmar FH, von Funcke HG, Winton B. Active and inactive forms of pyruvate dehydrogenase in rat heart and kidney: effect of diabetes, fasting, and refeeding on pyruvate dehydrogenase interconversion[J]. Arch Biochem Biophys, 1971, 143: 593-601.
- [22] 李华,贾汝汉,邱昌建. 环加氧酶 2 在 2 型糖尿病大鼠肾病中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2004, 20(4): 368-370.
- [23] 陈玲,贾汝汉,丁国华,等. 缬草油对 2 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制探讨[J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19(3): 168-172.
- [24] 刘宽芝,焦秀敏,李静波,等. 葛根素和缬沙坦对 2 型糖尿病大鼠肾脏保护作用的对比研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(2): 75-77.
- [25] 宋恩峰,贾汝汉,欧敏,等. 2 型糖尿病大鼠肾脏血管内皮生长因子的表达和黄芪的调节作用[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(4): 57-60.
- [26] Accilid, Drago J, Lee EJ, et al. Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene[J]. Nat Genet. 1996, 12: 106-109.
- [27] Jarvis FM, Kahn CR. Understanding the pathogenesis and treatment of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: What can we learn from transgenic and knockout mice[J]. Diabetes Metab, 2000, 26: 433-448.
- [28] Terauchi Y, Iwamoto K, Tamemoto H, et al. Development of non-insulin dependent diabetes mellitus in the double knockout mice with disruption of insulin receptor substrate-1 and beta cell glucokinase genes. Genetic constitution of diabetes as a polygenic disease[J]. J Clin Invest. 1997, 99: 861-866.
- [29] 李长贵,宁光,陈家伦. 胰岛素抵抗 HepG2 细胞模型的建立及鉴定[J]. 中国糖尿病杂志, 1999, 7(4): 198-200.